ITEM 213 : SYNDROME MONONUCLEOSIQUE

Syndrome mononucléosique = **hyperlymphocytose T polymorphe** : bénigne, fréquente, généralement asymptomatique
Diagnostic : NFS + frottis + réversibilité des anomalies de la lignée lymphoïde en quelques semaines
Principales étiologies : MNI, CMV, toxoplasmose, mais penser aussi au VIH

Diagnostic biologique

NFS

Hyperleucocytose modérée (jusqu'à **30 G/L)** composée de :
- **> 50% de lymphocytes**
- **> 10% de grandes cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles** = **cellules lymphoïdes atypiques** = grandes cellules mononucléées bleutées, **lymphocytes T cytotoxiques activés** en réponse à un pathogène le plus souvent viral

Thrombopénie modérée peut être observée

Frottis sanguin

- **> 10% de cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles morphologiquement anormales :** mélange de cellules petites, moyennes et grandes, avec un noyau de contour régulier ou non, à chromatine dense (mature), avec un cytoplasme abondant, de basophilie variable, parfois intense ou formant un liseré bleu en périphérie
- Absence de cellules leucémiques immatures monomorphes, cellules non lymphoïdes normales
- **Régression spontanée** des anomalies en quelques semaines

→ Le **polymorphisme cellulaire** (présence de tous les aspects) est essentiel au diagnostic

Aucun diagnostic différentiel n'est à évoquer devant cette hyperlymphocytose polymorphe, en effet :
- Leucémie aiguë lymphoblastique : lymphocytes immatures monomorphes
- Syndrome lymphoprolifératif chronique (LLC) : hyperlymphocytose mature monomorphe

Étiologies principales

Mono-nucléose infectieuse 80%

= **Primo-infection à EBV** (cause la plus fréquente) : virus à ADN ayant un fort tropisme pour les cellules épithéliales et le tissu lymphoïdes des amygdales, infection des **lymphocytes B** via le **récepteur CD21**, déclenchant la réponse humorale et l'expansion polyclonale transitoire des lymphocytes T CD8+
- **Transmission salivaire** (« maladie du baiser »), le plus souvent chez l'adolescent ou l'adulte jeune
- **Primo-infection le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, mais environ 1/3 des adolescents développement une MNI**

C

Forme sympto-matique typique

- Incubation longue = **2 à 6 semaines**
- **Fièvre à 38°C**, **syndrome pseudogrippal** (asthénie, myalgie)
- **ADP douloureuses** : surtout **dans les aires cervicales y compris postérieures**
- **Splénomégalie** modérée sans hépatomégalie (50%)
- **Angine érythémateuse**, **érythématopultacée** ou **pseudo-membraneuse** (épargnant la luette), parfois sévère type **ulcéronécrotique**
- **Purpura pétéchial du voile du palais**
- **Exanthème** avec rash du visage, ou **éruption maculeuse** généralisée, provoquée par la **prise d'ampicilline** (90%) ou spontanée (surtout chez l'enfant)
- Régression spontanée, avec **asthénie persistante** ± **ADP** pendant 4 à 6 semaines

Forme compliquée

- **Hépatite aiguë**
- Hématologique : - **AHAI** (Coombs+) à agglutinines froides
  - **Thrombopénie auto-immune**
  - **Pancytopénie** modérée, exceptionnellement **aplasie médullaire**
- Neurologique : - **Neuropathie périphérique** (**paralysie faciale ++**)
  - **Syndrome de Guillain-Barré**
  - **Méningite** ou **encéphalite**

Chez l'immuno-déprimé

Symptomatologie souvent grave :
- Enfant avec déficit immunitaire grave (**syndrome de Purtilo** = **syndrome de Duncan** = *X-linked Lymphoproliferative syndrome*) : **lymphome** (70% de décès)
- VIH : **lymphome**, **leucoplasie chevelue de la langue**
- Transplanté : **lymphoprolifération EBV**

Bio

Examen évocateur

- **Cytolyse hépatique** modérée
- **MNI-test** = test rapide d'agglutination sur lames d'hématies animales à la recherche d'**Ac hétérophiles non spécifiques** : test peu sensible

Sérologie

= Examen de référence : en 1ère intention chez l'enfant et l'adulte jeune
- **VCA** (capside) : positivation des **IgM** en 1 semaine et des **IgG** en 2 semaines
- **EA** (*Early Ag*) : positivation transitoire des **IgG** à la phase aiguë dans 80% des cas
- **EBNA** (Ag nucléaire) : positivation tardive des **IgG** après 2 à 3 mois

	IgM anti-VCA	IgG anti-VCA	IgG anti-EA	IgG anti-EBNA
Primo-infection	+	±	±	-
Infection ancienne	-	+	-	+

<table>
<tr><td rowspan="8">Étiologies principales</td><td rowspan="4">CMV</td><td colspan="3">= 2e cause la plus fréquente : virus à ADN de la famille des Herpès virus, transmis par contact cutané ou muqueux direct avec des excrétas (urine, salive, lait maternel, sécrétion cervicale, sperme), par transmission verticale (transplacentaire ou périnatale) ou par transmission sanguine lors d'une transfusion ou transplantation (risque prévenu par déleucocytation)
- Primo-infection majoritairement asymptomatique
- > 50% de la population est porteuse du virus</td></tr>
<tr><td rowspan="3">C</td><td>Sujet immuno-compétent</td><td>- Incubation = 3 semaines
- Fièvre prolongée > 2 semaines, avec splénomégalie, ictère, cytolyse
- Signes pulmonaires possibles : toux souvent sèche et quinteuse
- Sans angine ni ADP</td></tr>
<tr><td>Immuno-déprimé</td><td>= Primo-infection ou réactivation possiblement graves :
- Pneumopathie interstitielle hypoxémique - Colite
- Encéphalite - Choriorétinite
- Hépatite sévère - Syndrome de Guillain-Barré</td></tr>
<tr><td>Femme enceinte</td><td>- Infection sévère: - MFIU, hypotrophie, prématurité
- Maladie des inclusions cytomégaliques : hépatosplénomégalie, ictère, thrombopénie, microcéphalie, choriorétinite, retard mental
- Maladie à révélation tardive dans l'enfance : surdité, troubles du comportement
La séroconversion maternelle impose une PEC médicale spécialisée</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="2">- NFS-frottis : - Syndrome mononucléosique (inconstant chez l'immunodéprimé)
- Anémie hémolytique, neutropénie et thrombopénie possibles, souvent modérées
- Cytolyse hépatique
- Sérologie spécifique (primo-infection) : IgM anti-CMV ou ↗ du taux d'IgG sur 2 examens
- Recherche du virus par PCR sanguine : dans les formes graves ou pour le suivi de greffe de moelle osseuse, après transplantation d'organe ou chez patient VIH+</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Toxo-plasmose</td><td colspan="3">= Zoonose parasitaire à Toxoplasma gondii, protozoaire intracellulaire : contamination alimentaire (viande insuffisamment cuite, lait non pasteurisé) ou contact avec de la viande crue ou des animaux contaminés (surtout les chats), ou transmission par transfusion sanguine ou transplantation d'organe
> 60% des adultes sont immunisés</td></tr>
<tr><td rowspan="3">C</td><td>Sujet immuno-compétent</td><td>- Primo-infection le plus souvent asymptomatique
- Incubation = 1 à 2 semaines
- Asthénie, fièvre, ADP cervicales postérieures, plus rarement généralisées
- Épisode spontanément résolutif, mais l'asthénie persiste plusieurs semaines</td></tr>
<tr><td>Immuno-déprimé</td><td>- Symptomatologie possiblement bruyante : lésions cérébrales, oculaires, cardiaques, voire généralisées au foie, poumon, rein et à la moelle osseuse</td></tr>
<tr><td>Transmission trans-placentaire</td><td>- Toxoplasmose congénitale : hydrocéphalie, microcéphalie, retard mental, convulsions, troubles visuels jusqu'à la cécité
Atteinte oculaire : - Choriorétinite : vue trouble, myodésopsie, BAV
- FO : foyer à bords flous, jaunâtre, avec uvéite, ou foyers anciens cicatrisés (foyer pigmenté typique cicatriciel)
- Choriorétinite juxta-papillaire de Jensen : risque de papillite, décollement séreux rétinien, néovaisseaux prérétiniens ou sous-rétiniens, apparition de membrane épirétinienne</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="2">- NFS et frottis sanguin : syndrome mononucléosique ± hyperéosinophilie
- Sérologie spécifique : IgM anti-toxoplasme ou ↗ des IgG sur 2 examens à 21 jours d'intervalle
- Atteinte fœtale : IgM ou IgA quelques jours après la naissance, persistance d'IgG > 3 mois de vie
- Patient immunodéprimé : possible recherche du parasite dans liquides biologiques</td></tr>
<tr><td>Ttt</td><td colspan="2">- Evolution bénigne sans traitement chez l'immunocompétent
- Traitement chez la femme enceinte (spiramycine), dans les formes sévères, chez l'immunodéprimé (pyriméthamine + sulfadiazine + acide folique)</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>Primo-infection VIH</td><td colspan="3">- Syndrome mononucléosique, associé à un syndrome pseudogrippal, des signes cutanéo-muqueux (pharyngite, ulcérations buccales ou génitales), ADP, rash cutané, diarrhée
- Syndrome mononucléosique souvent atypique : - 10 à 50% de lymphocytes activés
- Avec ou sans hyperlymphocytose
- Diagnostic précoce : - Antigénémie p24 : positif 15 jours après infection, pendant 1-2 semaines
- ARN VIH plasmatique : positif 10 jours après infection
- Confirmation a posteriori par la sérologie VIH</td></tr>
</table>

Autres	- Virose : - **Hépatite virale aiguë** - **Rubéole** et autres maladies éruptives de l'enfance - **Dengue** (arbovirose due à un flavivirus transmis par les moustiques) - Infection bactérienne : **rickettsiose**, **brucellose**, **listériose** - Infection parasitaire dont le **paludisme** - Prise médicamenteuse (**DRESS**) - Autres : **maladie auto-immune, maladie du greffon vs hôte**, **maladie sérique**